

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication : 2.133.024  
(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction.)  
(21) N° d'enregistrement national : 71.12107  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

# (15) BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE  
PUBLICATION

(22) Date de dépôt ..... 6 avril 1971, à 15 h 47 mn.  
Date de la décision de délivrance..... 30 octobre 1972.  
Publication de la délivrance..... B.O.P.I. — « Listes » n. 47 du 24-11-1972.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 31/00.

(71) Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

(54) Dérivés nicotiques du probucol.

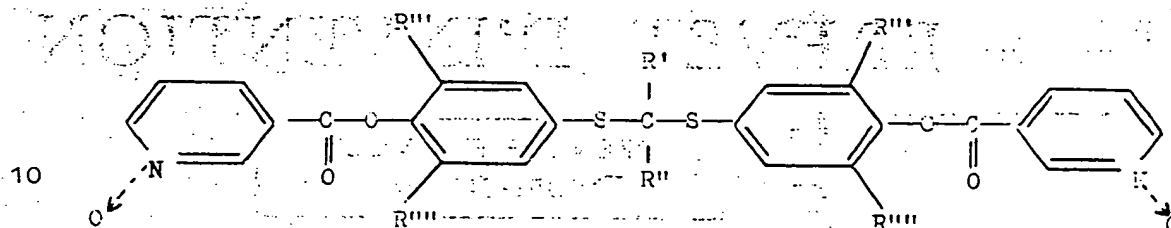
(72) Invention de : Robert Aries.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

La présente invention se rapporte à des produits industriels nouveaux constitués par des esters dérivés des acides nicotiniques et des bis (hydroxy-4-phénylthio) alcanes.

Les composés visés par l'invention sont définis par la formule

générale I ci-après :



Dans cette formule, la fonction R-oxyle est facultative;

R' représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;

R'' représente un reste méthyle ou éthyle;

15 R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;

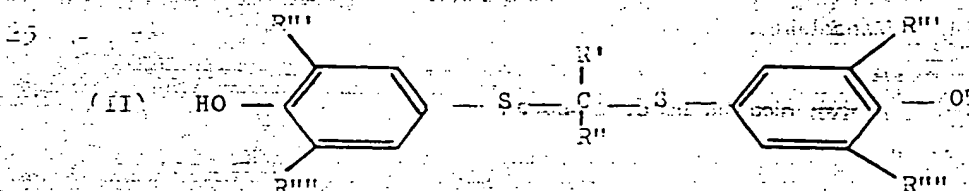
R'''' représente un reste isopropyle.

Les composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacodynamiques hypcholestérolémiantes et hypolipémiantes.

L'invention vise aussi des procédés de fabrication des composés

20 définis par la formule générale ci-dessus.

Ces procédés consistent dans l'action de l'halogénure ou de l'anhydride de l'acide nicotinique ou de son R-oxyle sur un bis(hydroxy-4-phénylthio) alcane de formule générale II suivante :



30 dans laquelle R', R'', R''', R'''' sont tels qu'ils ont été précisés précédemment;

La réaction est effectuée, de préférence, dans un liquide inerte servant de solvant ou support, comme par exemple, un hydrocarbure, un éther-croûte, un hétérocycle oxycéné, un N,N-dialcylamide ou leurs mélanges ou leurs mélanges, de préférence, à une température supérieure à celle de l'ambiante, comme, par exemple, celle du reflux du solvant ou support utilisé.

On opère de préférence, en présence d'une base destinée à fixer l'acide nicotinique ou de son R-oxyle dans la réaction la dite base pouvant être,

par exemple, un hydroxyde ou un carbonate alcalin, une amine tertiaire ou un hétérocycle azoté tertiaire, ces derniers pouvant servir en partie ou en totalité de solvant des réactifs en question. On peut aussi utiliser un dérivé O-métallique préalablement isolé du bis(hydroxy-4 phénylthio) alcane.

#### Exemple 1

##### Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

268 grammes (0,5 mole) de bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane et 101 grammes (1 mole) de triéthylamine sont introduits dans 4 litres de benzène sec; on ajoute peu à peu 142 grammes (1 mole) de chlorure de nicotinoyle; on agite pendant 30 minutes puis porte progressivement au reflux qu'on maintient pendant 30 minutes; on filtre, sans refroidir, pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine puis évapore le benzène sous pression réduite; on lave avec un peu de pentane et sèche sous vide.

#### Exemple 2

En remplaçant le bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane par une quantité équimoléculaire d'un autre bis (hydroxy-4 phénylthio) alcane, conforme à la formule II, dans la réaction de l'exemple 1, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane  
Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane  
Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane  
Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane  
Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane  
Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane  
Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane  
Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane  
Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

#### Exemple 3

En remplaçant le chlorure de nicotinoyle par une quantité équimoléculaire de chlorure de N-oxycide de nicotinoyle dans les exemples 1 et 2, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(N-oxynicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane  
Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane  
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane  
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane  
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane  
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane  
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane

71 12107

3

2133024

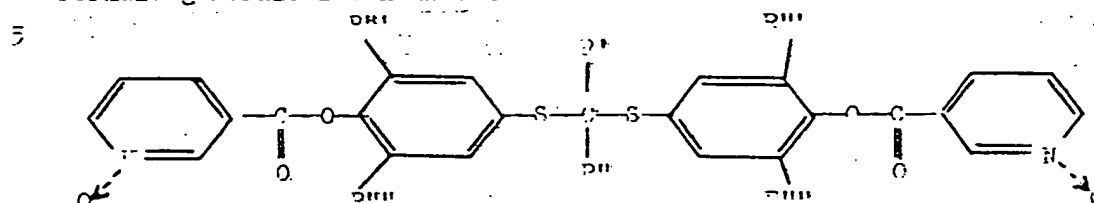
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2  
propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-1,1  
éthane

5 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2  
pentane

## REVADICATIONS

1°. Produits industriels constitués par les composés définis par la formule générale I suivante :



10 dans laquelle la fonction K-oxyde est facultative;

R' représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;

R<sup>n</sup> représente un reste méthyle ou éthyle;

R'' représente un reste tertioamyle ou tertibutyle;

$R'''$  représente un reste alcoyle léger;

15 2°. Produit industriel conforme à la première revendication constitué  
par le Bis(nicotinoyl-4 diéthylisobutyl-5,5 phénylthio)-2,2 propane

5°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les congrosés suivants :

Eis(picotinoyloxy-4 ditertibutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

20 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertibutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertibutyl-5,5 phenylthio)-2,2 butane

Bis(nicotinovyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phenylthio)-2,2 propane

Bis(picotinovyloxy)-4 methyl-3 tertiobutyl-5 phenylthio)-2,2 propane

25 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertio-butyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio}-1,1 éthane

Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertio-butyl-5 phenylthio)-2,2 pentane

4°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

50 Bis(N-oxynicotinoyloxy-4, ditertio-butyl-3,5 phenylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy-4 ditértybutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

Bis(K-oxynicotinoyloxy)-4 ditertio-butyl-5,5 phenylthio)-1,1 ethane

Bis(3-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Nis(8-oxynicotinovyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phenylthio)-2,2 hexane

5 Bis(8-oxynicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Fig(4-oxynicotinoyloxy)-4 méthyl-3 terticbutyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(4-oxypicotinoyloxy)-4 isopropyl-5 tertibutyl-5 phenylthio)-2,2

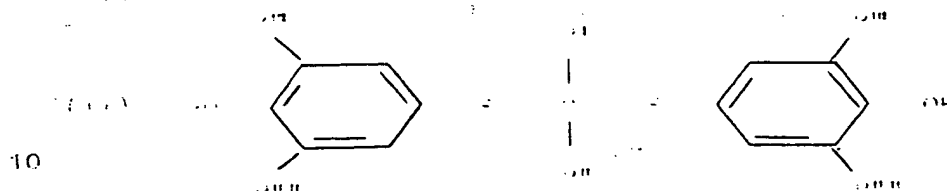
уточне

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phenylthio)-1,1

40 éthane

bis(N-cyanothiopyr)-2,2 (ou 2,2-bis(1-3-tertobutyl-5-phénylthio)-2,2-pentane

5°. Procédé de fabrication consistant dans l'action d'un halogénure ou d'un anhydride d'acide de l'élément R sur le sel N-cyano sur un bis(hydroxy-4-phénylthio) alcane II (voir la formule générale II suivante :



dans laquelle R<sup>I</sup>, R<sup>II</sup>, R<sup>III</sup>, R<sup>IV</sup> sont ceux il est dit dans la première revendication.

6°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par la présence dans le milieu réactionnel d'une base minérale ou d'une amine tertiaire ou d'une amine quaternaire.

7°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par l'emploi d'un dérivé O-réactif du bis(hydroxy-4-phénylthio) alcane de formule II.